

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

alli 60 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 60 mg orlistatu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Kapsułka ma w części środkowej ciemnoniebieską opaskę oraz turkusową nakładkę i turkusowy korpus z nadrukowanym napisem "alli".

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

alli stosuje się jako środek zmniejszający masę ciała u osób dorosłych z nadwagą (wskaźnik masy ciała, BMI, $\geq 28 \text{ kg/m}^2$), powinien on być przyjmowany jednocześnie z umiarkowanie niskokaloryczną dietą o obniżonej zawartości tłuszczu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka alli to 60 mg (1 kapsułka) trzy razy na dobę.

W ciągu doby nie należy przyjmować więcej niż trzy kapsułki po 60 mg każda.

Dieta oraz ćwiczenia fizyczne stanowią ważną część programu odchudzania. Zaleca się zastosowanie diety i rozpoczęcie programu ćwiczeń fizycznych przed leczeniem produktem alli.

Podczas przyjmowania orlistatu pacjent powinien pozostawać na zrównoważonej pod względem żywieniowym, umiarkowanie niskokalorycznej diecie, w której około 30% kalorii pochodzi z tłuszczów (np. w diecie 2000 kcal/dzień odpowiada to <67 g tłuszczu). Dobowe spożycie tłuszczów, węglowodanów i białek powinno być rozłożone na 3 główne posiłki.

Dietę i program ćwiczeń fizycznych należy kontynuować również po zakończeniu stosowania alli.

Leczenie nie powinno trwać dłużej niż 6 miesięcy.

Pacjenci, u których po 12 tygodniach stosowania leku alli nie nastąpił spadek masy ciała, powinni skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą. Niezbędne może okazać się przerwanie kuracji.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Dane dotyczące stosowania orlistatu u osób w podeszłym wieku są ograniczone. Jednakże ze względu na minimalne wchłanianie orlistatu nie jest konieczne dostosowanie dawki u osób w podeszłym wieku.

Niewydolność wątroby i nerek

Nie badano działania orlistatu u osób z niewydolnością wątroby i (lub) nerek (patrz punkt 4.4).

Jednakże, ze względu na minimalne wchłanianie się orlistatu, nie ma potrzeby dostosowywania dawki u osób z niewydolnością wątroby i (lub) nerek.

Populacja pediatryczna

Bezpieczeństwo i skuteczność alli nie zostały ustalone u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie są dostępne na ten temat żadne dane.

Sposób podawania

Kapsułkę należy przyjmować bezpośrednio przed posiłkiem, podczas posiłku lub w ciągu jednej godziny po każdym z głównych posiłków popijając wodą. Jeśli pacjent nie spożywa posiłku lub gdy posiłek nie zawiera tłuszczu, dawkę orlistatu należy pominąć.

4.3 Przeciwwskazania

- Znana nadwrażliwość na orlistat lub jakąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Równoczesne stosowanie cyklosporyny (patrz punkt 4.5).
- Przewlekły zespół złego wchłaniania.
- Cholestaza.
- Ciąża (patrz punkt 4.6).
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Równoczesne stosowanie warfaryny lub innych doustnych leków przeciwzakrzepowych (patrz punkt 4.5 i 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Objawy ze strony układu pokarmowego

Należy poinformować pacjentów, aby przestrzegali udzielonych im zaleceń dotyczących diety (patrz punkt 4.2). Jeżeli orlistat jest przyjmowany z pojedynczym posiłkiem lub dietą bogatą w tłuszcz może wzrosnąć prawdopodobieństwo wystąpienia objawów ze strony układu pokarmowego (patrz punkt 4.8).

Witaminy rozpuszczalne w tłuszczach

Stosowanie orlistatu może potencjalnie zaburzać wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E oraz K) (patrz punkt 4.5). W związku z tym zaleca się przyjmowanie przed snem uzupełniająco preparatów wielowitaminowych.

Leki przeciwcukrzycowe

W przypadku pacjentów chorych na cukrzycę utracie na wadze może towarzyszyć poprawa parametrów metabolicznych, dlatego pacjenci przyjmujący leki przeciwcukrzycowe powinni przed rozpoczęciem stosowania produktu alli skonsultować się z lekarzem. Może wystąpić konieczność dostosowania dawki leku przeciwcukrzycowego.

Leki przeciw nadeściśnieniu lub zmniejszające stężenie cholesterolu

Utracie na wadze może towarzyszyć poprawa ciśnienia krwi oraz poziomów cholesterolu. Pacjenci przyjmujący leki przeciw nadeściśnieniu lub obniżające poziom cholesterolu powinni skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą, ponieważ przyjmowanie alli może wymagać dostosowania dawkowania tych leków.

Amiodaron

Pacjenci przyjmujący amiodaron przed rozpoczęciem stosowania produktu alli powinni skonsultować się z lekarzem (patrz punkt 4.5).

Krwawienia z odbytu

Zgłaszano pojedyncze przypadki krwawienia z odbytu podczas stosowania leku alli. Pacjenta należy poinformować, że w razie wystąpienia krwawień z odbytu powinien zasięgnąć porady lekarza.

Doustne środki antykoncepcyjne

Zaleca się stosowanie dodatkowej metody antykoncepcji, aby zapobiec osłabieniu działania doustnych środków antykoncepcyjnych w przypadku wystąpienia ciężkiej biegunki (patrz punkt 4.5).

Choroby nerek

Pacjenci z chorobami nerek powinni skonsultować się z lekarzem przed rozpoczęciem stosowania produktu alli, ponieważ zastosowanie orlistatu może wiązać się z nadmiernym wydalaniem szczawianów z moczem i nefropatią szczawianową, która może prowadzić do niewydolności nerek. Ryzyko tych objawów zwiększa się u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i (lub) ze zmniejszoną objętością krwi.

Lewotyroksyna

W przypadku równoczesnego stosowania orlistatu i lewotyroksyny może dojść do niedoczynności tarczycy i (lub) zmniejszonej kontroli stanu hipotyreozy (patrz punkt 4.5). Pacjenci stosujący lewotyroksynę powinni skonsultować się z lekarzem przed rozpoczęciem stosowania alli, ponieważ może być konieczne przyjmowanie orlistatu i lewotyroksyny o różnych porach dnia oraz może zajść potrzeba dostosowania dawki lewotyroksyny.

Leki przeciwpadaczkowe

Pacjenci przyjmujący leki przeciwpadaczkowe powinni skonsultować się z lekarzem przed rozpoczęciem stosowania produktu alli, ponieważ powinni być monitorowani ze względu na możliwe zmiany częstości i nasilenia występowania napadów drgawek. W razie takich zmian, należy rozważyć podawanie orlistatu i leków przeciwpadaczkowych o różnych porach dnia (patrz punkt 4.5).

Leki przeciwretrowirusowe stosowane w leczeniu zakażenia HIV

Pacjenci powinni skonsultować się z lekarzem przed rozpoczęciem stosowania produktu alli jednocześnie z lekami przeciwretrowirusowymi. Orlistat może zmniejszać wchłanianie leków przeciwretrowirusowych stosowanych w leczeniu zakażenia HIV i może negatywnie wpływać na skuteczność tych leków (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Cyklosporyna

W badaniu dotyczącym interakcji lek-lek obserwowano zmniejszenie stężenia cyklosporyny w osoczu oraz zareportowano kilka przypadków obniżenia stężenia cyklosporyny w czasie jednoczesnego stosowania orlistatu. Może to potencjalnie prowadzić do zmniejszenia skuteczności immunosupresyjnej. Równoczesne stosowanie alli oraz cyklosporyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Doustne leki przeciwzakrzepowe

W czasie jednoczesnego podawania z orlistatem warfaryny lub innych doustnych leków przeciwzakrzepowych należy monitorować międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. international normalised ratio, INR). Równoległe przyjmowanie alli oraz warfaryny lub innych doustnych leków przeciwzakrzepowych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Doustne leki antykoncepcyjne

Brak interakcji pomiędzy doustnymi środkami antykoncepcyjnymi i orlistatem wykazano w specyficznych badaniach nad interakcjami lek-lek. Jednakże orlistat może pośrednio zmniejszać biodostępność doustnych środków antykoncepcyjnych i w pojedynczych przypadkach prowadzić do nieplanowanego zajścia w ciążę. Dodatkowa metoda antykoncepcji jest zalecana w przypadku wystąpienia ciężkiej biegunki (patrz punkt 4.4).

Lewotyroksyna

Podczas równoczesnego stosowania orlistatu i lewotyroksyny może dojść do niedoczynności tarczycy i (lub) zmniejszonej kontroli stanu hipotyreozy (patrz punkt 4.4). Może być to spowodowane zmniejszoną absorpcją soli jodu i (lub) lewotyroksyny.

Leki przeciwpadaczkowe

Istnieją doniesienia o wystąpieniu drgawek u pacjentów leczonych równocześnie orlistatem i lekami przeciwpadaczkowymi takimi jak: walproinian, lamotrygina. Nie można wykluczyć związku przyczynowego tych drgawek z interakcją między lekami. Orlistat może zmniejszać absorpcję leków przeciwpadaczkowych, prowadząc do wystąpienia drgawek.

Leki przeciwretrowirusowe

Na podstawie raportów z literatury i doświadczenia po wprowadzeniu orlistatu do obrotu stwierdzono, że orlistat może zmniejszać wchłanianie leków przeciwretrowirusowych stosowanych w leczeniu zakażeń HIV i może negatywnie wpływać na skuteczność tych leków (patrz punkt 4.4).

Witaminy rozpuszczalne w tłuszczach

Leczenie orlistatem może potencjalnie zaburzać wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E oraz K).

U ogromnej większości pacjentów przyjmujących przez cztery lata orlistat, w trakcie badań klinicznych stężenia witamin A, D, E i K oraz beta-karotenu pozostawały w granicach normy. Jednakże należy doradzić pacjentom, aby dla zapewnienia właściwego spożycia witamin przed snem zażywali uzupełniająco preparat wielowitaminowy (patrz punkt 4.4).

Akarboza

Z powodu braku badań dotyczących interakcji farmakokinetycznej nie zaleca się stosowania alli u pacjentów przyjmujących akarbozę.

Amiodaron

Po podaniu jednorazowej dawki amiodaronu w czasie terapii orlistatem kilku zdrowym ochotnikom zaobserwowano zmniejszenie stężenia amiodaronu w osoczu. Znaczenie kliniczne tego zjawiska na pacjentów leczonych amiodaronem pozostaje nieznane. Pacjenci przyjmujący amiodaron przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem alli powinni skonsultować się z lekarzem. Może zajść konieczność dostosowania dawki amiodaronu podczas leczenia produktem alli.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

W przypadku wystąpienia ciężkiej biegunki (patrz punkt 4.4 oraz 4.5) zaleca się stosowanie dodatkowej metody antykoncepcji, aby zapobiec osłabieniu działania doustnych środków antykoncepcyjnych.

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania orlistatu w czasie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płodu), przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

allii jest przeciwwskazany w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Ponieważ nie stwierdzono czy orlistat przenika do mleka karmiących kobiet, produkt allii jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Orlistat nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane powiązane z orlistatem są głównie pochodzenia żołądkowo-jelitowego i mają związek z farmakologicznym wpływem leku na zapobieganie wchłanianiu przyjętego z pożywieniem tłuszczu.

Działania niepożądane typu żołądkowo-jelitowego ustalone na podstawie trwających od 18 miesięcy do 2 lat badań klinicznych orlistatu 60 mg mają na ogół łagodny przebieg i przemijający charakter. Wystąpiły one przeważnie we wczesnej fazie leczenia (w ciągu 3 miesięcy) zaś u większości pacjentów odnotowano jedynie jednorazowe przypadki. Spożywanie żywności ubogiej w tłuszcze zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej wymieniono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstotliwości. Częstość zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Częstość występowania działań niepożądanych zidentyfikowanych podczas stosowania orlistatu w okresie po jego wprowadzeniu na rynek pozostaje nieznana, gdyż zostały one zgłoszone dobrowolnie z populacji o nieznanym wielkości.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja narządów i układów	Działanie niepożądane
---------------------------------	-----------------------

4.9 Przedawkowanie

Podczas badań z zastosowaniem pojedynczej dawki 800 mg oraz dawek wielokrotnych do 400 mg, podawanych trzy razy na dobę przez 15 dni u osób z prawidłową masą ciała i u otyłych nie zaobserwowano istotnych objawów klinicznych. Ponadto podawano dawkę 240 mg trzy razy na dobę przez 6 miesięcy osobom otyłym. W większości przypadków przedawkowania orlistatu, zgłoszonych w okresie porejestacyjnym, nie występowały zdarzenia niepożądane lub występowały zdarzenia niepożądane podobne do zgłaszanych podczas stosowania zalecanej dawki orlistatu.

Jeżeli nastąpi istotne przedawkowanie orlistatu, zaleca się obserwację pacjenta przez 24 godziny. Na podstawie wyników badań u ludzi i u zwierząt, należy zakładać szybką odwracalność wszystkich układowych następstw wywołanych właściwościami hamowania lipazy przez orlistat.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw otyłości z wyłączeniem preparatów dietetycznych, leki przeciw otyłości działające obwodowo, kod ATC A08AB01.

Orlistat jest silnym, specyficznym i długo działającym inhibitorem lipaz wytwarzanych w przewodzie pokarmowym. Działa on w świetle żołądka i jelita cienkiego po utworzeniu wiązania z aktywnym miejscem serynowym lipazy żołądkowej i trzustkowej. Pozbawiony aktywności enzym nie hydrolizuje tłuszczu, przyjętego w pożywieniu w postaci triglicerydów, do wchłaniających się wolnych kwasów tłuszczowych oraz monoglicerydów.

Na podstawie badań klinicznych określono, że orlistat w dawce 60 mg przyjmowany trzy razy na dobę blokuje wchłanianie około 25% tłuszczu zawartego w pożywieniu.

Wpływ orlistatu na zwiększenie zawartości tłuszczu w stolcu występuje już po 24-48 godzinach od zastosowania leku. Po odstawieniu leku zawartość tłuszczu w stolcu wraca do wartości sprzed okresu leczenia po 48-72 godzinach.

Skuteczność orlistatu 60 mg przyjmowanego trzy razy na dobę z dietą o zmniejszonej kaloryczności i obniżonej zawartości tłuszczu potwierdzają dwa badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, na losowo dobranych równoległych grupach kontrolowane wobec placebo z udziałem dorosłych o BMI ≥ 28 kg/m². Pierwszorzędowy parametr, jakim była zmiana masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej (okres doboru losowego) oceniano na podstawie zmiany masy ciała w czasie (Tabela 1) oraz odsetka pacjentów, u których spadek masy ciała wyniósł $\geq 5\%$ lub $\geq 10\%$ (Tabela 2). Chociaż w obu badaniach utratę masy ciała oceniano w okresie 12 miesięcy, to większość z niej miała miejsce w ciągu pierwszych 6 miesięcy.

	Grupa leczonych	N	Relatywna uśredniona zmiana (%)	Średnia zmiana masy (kg)
Badanie 1	Placebo	204	-3,24	-3,11
	Orlistat 60 mg	216	-5,55	-5,20 ^a
Badanie 2	Placebo	183	-1,17	-1,05
	Orlistat 60 mg	191	-3,66	-3,59 ^a
Dane zbiorcze	Placebo	387	-2,20	-2,09
	Orlistat 60 mg	407	-4,60	-4,40 ^a

^a p<0,001 wobec placebo

	Utrata $\geq 5\%$ wyjściowej masy ciała (%)		Utrata $\geq 10\%$ wyjściowej masy ciała (%)	
	Placebo	Orlistat 60 mg	Placebo	Orlistat 60 mg
Badanie 1	30,9	54,6 ^a	10,3	21,3 ^b
Badanie 2	21,3	37,7 ^a	2,2	10,5 ^b

Dane zbiorcze	26,4	46,7 ^a	6,5	16,2 ^a
Wobec placebo: ^a p<0,001; ^b p<0,01				

Zmniejszenie masy ciała spowodowane przez orlistat 60 mg przyczyniło się dodatkowo po 6 miesiącach leczenia do polepszenia innych, poza utratą masy, istotnych parametrów zdrowotnych. Średnia względna zmiana poziomu całkowitego cholesterolu wyniosła -2,4% po stosowaniu orlistatu 60 mg (wartość bazowa 5,20 mmol/l) oraz +2,8% po stosowaniu placebo (5,26 mmol/l). Średnia względna zmiana poziomu cholesterolu LDL wyniosła -3,5% po stosowaniu orlistatu 60 mg (wartość bazowa 3,3 mmol/l) oraz +3,8 % po stosowaniu placebo (wartość bazowa 3,41 %). Średnia zmiana obwodu w pasie wyniosła -4,5 cm po stosowaniu orlistatu 60 mg (wartość bazowa 103,7 cm) oraz -3,6 cm po stosowaniu placebo (wartość bazowa (103,5 cm). Wszystkie porównania w stosunku do placebo były statystycznie znaczące.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Badania przeprowadzone u ochotników o prawidłowej masie ciała i otyłych wykazały, że stopień wchłaniania orlistatu był minimalny. Stężenia niezmiennego orlistatu w osoczu były po ośmiu godzinach po podaniu doustnym niewykrywalne (< 5 ng/ml).

Ogólnie, po zastosowaniu dawek leczniczych orlistatu, bardzo rzadko był on wykrywalny w osoczu, a osiągnięte stężenia były bardzo małe (< 10 ng/ml lub 0,02 μmol), bez dowodów kumulacji, co jest spójne z minimalnym wchłanianiem.

Dystrybucja

Nie można określić objętości dystrybucji leku, gdyż lek jest wchłaniany w minimalnym stopniu i jego farmakokinetyka układowa nie jest zdefiniowana. *In vitro* orlistat wiąże się z białkami osocza w ponad 99% (głównie z lipoproteinami i albuminami). Orlistat w minimalnym stopniu przenika do erytrocytów.

Biotransformacja

Na podstawie badań na zwierzętach, jest prawdopodobne, że orlistat jest głównie metabolizowany w obrębie ścian przewodu pokarmowego. W badaniach u osób otyłych otrzymujących orlistat wykazano minimalne wchłanianie układowe i stwierdzono dwa główne metabolity: M1 (zhydrolizowany 4-członowy pierścień laktonowy) i M3 (M1 z przyłączoną cząsteczką N-formyloleucyny), stanowiące około 42% całkowitego stężenia w osoczu.

M1 i M3 mają otwarty pierścień beta-laktonowy i wykazują minimalną aktywność hamującą lipazę (odpowiednio 1000 i 2500 razy mniejszą niż orlistat). W wyniku określonej małej aktywności hamującej obu metabolitów oraz małych stężeń w osoczu osiągniętych po dawkach leczniczych (odpowiednio, średnio 26 ng/ml i 108 ng/ml) można je uznać za farmakologicznie nieistotne.

Wydalenie

Badania u osób z prawidłową masą ciała i u otyłych wykazały, że główną drogą eliminacji jest wydalanie z kałem niewchłoniętego leku. Około 97% podanej dawki leku było wydalone z kałem, 83% jako niezmiennony orlistat.

Całkowita ilość orlistatu i jego metabolitów, wydalana przez nerki wynosi < 2% podanej dawki. Czas całkowitego wydalania orlistatu (z kałem i z moczem) wynosi 3 do 5 dni. Wydaje się, że sposób wydalania jest taki sam u ochotników z prawidłową masą ciała, jak i u otyłych. Orlistat i jego metabolity M1 i M3 są wydalone z żółcią.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Jest mało prawdopodobne aby stosowanie orlistatu do celów medycznych stwarzało ryzyko dla środowiska wodnego lub lądowego. Jednakże należy unikać jakiegokolwiek możliwego ryzyka (patrz punkt 6.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wypełnienie kapsulki

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)

Sól sodowa glikolanu skrobi

Powidon (E1201)

Laurylosiarczan sodowy

Talk

Otoczka kapsulki

Żelatyna

Indygokarmina (E132)

Dwutlenek tytanu (E171)

Laurylosiarczan sodowy

Monolaurynian sorbitanu

Tusz do nadruku na kapsułce

Szelak

Tlenek żelaza czarny (E172)

Glikol propylenowy

Opaska

Żelatyna

Polisorbat 80

Indygokarmina (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Nie należy używać kapsułek przechowywanych w przenośnym pojemniku dłużej niż przez jeden miesiąc.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

W celu ochrony przed wilgocią przechowywać w szczelnie zamkniętym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) zaopatrzona w zamknięcie chroniące przed dostępem dzieci, zawierająca 42, 60, 84, 90 lub 120 kapsułek twardych. Butelka zawiera również dwa zaklejone opakowania ze środkiem osuszającym – żelem krzemionkowym.

Do każdego opakowania dodano przenośny pojemnik z żywicy polistyrenowej/poliuretanu (shuttle), w którym mieszczą się 3 kapsułki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Glaxo Group Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/401/007-011

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 23 lipca 2007
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 czerwiec 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

alli 27 mg tabletki do rozgryzania i żucia

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki do rozgryzania i żucia zawiera 27 mg orlistatu.

Substancje pomocnicze

Każda tabletki do rozgryzania i żucia zawiera 86,79 mg laktozy (bezwodnej) i 6,48 mg sacharozy (w postaci monopalmitynianu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki do rozgryzania i żucia

Białe lub prawie białe trójkątne tabletki długości 12 mm, o ściętych krawędziach, z wytłoczonym napisem „alli”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

alli stosuje się jako środek zmniejszający masę ciała u osób dorosłych z nadwagą (wskaźnik masy ciała, BMI, ≥ 28 kg/m²), powinien on być przyjmowany jednocześnie z umiarkowanie niskokaloryczną dietą o obniżonej zawartości tłuszczu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka alli to 27 mg (1 tabletki) trzy razy na dobę.

W ciągu doby nie należy przyjmować więcej niż trzy tabletki po 27 mg każda.

Możliwe, że wchłanianie ogólnoustrojowe z tabletek zawierających 27 mg jest większe niż z kapsułek zawierających 60 mg. Dlatego nie zaleca się stosowania jednocześnie dwóch tabletek.

Dieta oraz ćwiczenia fizyczne stanowią ważną część programu odchudzania. Zaleca się zastosowanie diety i rozpoczęcie programu ćwiczeń fizycznych przed leczeniem produktem alli.

Podczas przyjmowania orlistatu pacjent powinien pozostawać na zrównoważonej pod względem żywieniowym, umiarkowanie niskokalorycznej diecie, w której około 30% kalorii pochodzi z tłuszczów (np. w diecie 2000 kcal/dzień odpowiada to <67 g tłuszczu). Dobowe spożycie tłuszczów, węglowodanów i białek powinno być rozłożone na 3 główne posiłki.

Dietę i program ćwiczeń fizycznych należy kontynuować również po zakończeniu stosowania alli.

Leczenie nie powinno trwać dłużej niż 6 miesięcy.

Pacjenci, u których po 12 tygodniach stosowania leku alli nie nastąpił spadek masy ciała, powinni skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą. Niezbędne może okazać się przerwanie kuracji.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Dane dotyczące stosowania orlistatu u osób w podeszłym wieku są ograniczone. Jednakże ze względu na minimalne wchłanianie orlistatu nie jest konieczne dostosowanie dawki u osób w podeszłym wieku.

Niewydolność wątroby i nerek

Nie badano działania orlistatu u osób z niewydolnością wątroby i (lub) nerek (patrz punkt 4.4). Jednakże, ze względu na minimalne wchłanianie się orlistatu, nie ma potrzeby dostosowywania dawki u osób z niewydolnością wątroby i (lub) nerek.

Populacja pediatryczna

Bezpieczeństwo i skuteczność alli nie zostały ustalone u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie są dostępne na ten temat żadne dane.

Sposób podawania

Tabletkę należy rozgryźć i żuć bezpośrednio przed posiłkiem, podczas posiłku lub w ciągu jednej godziny po każdym z głównych posiłków. Jeśli pacjent nie spożywa posiłku lub gdy posiłek nie zawiera tłuszczu, dawkę orlistatu należy pominąć.

4.3 Przeciwwskazania

- Znana nadwrażliwość na orlistat lub jakąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Równoczesne stosowanie cyklosporyny (patrz punkt 4.5).
- Przewlekły zespół złego wchłaniania.
- Cholestaza.
- Ciąża (patrz punkt 4.6).
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Równoczesne stosowanie warfaryny lub innych doustnych leków przeciwzakrzepowych (patrz punkt 4.5 i 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Objawy ze strony układu pokarmowego

Należy poinformować pacjentów, aby przestrzegali udzielonych im zaleceń dotyczących diety (patrz punkt 4.2). Jeżeli orlistat jest przyjmowany z pojedynczym posiłkiem lub dietą bogatą w tłuszcz może wzrosnąć prawdopodobieństwo wystąpienia objawów ze strony układu pokarmowego (patrz punkt 4.8).

Witaminy rozpuszczalne w tłuszczach

Stosowanie orlistatu może potencjalnie zaburzać wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E oraz K) (patrz punkt 4.5). W związku z tym zaleca się przyjmowanie przed snem uzupełniająco preparatów wielowitaminowych.

Leki przeciwcukrzycowe

W przypadku pacjentów chorych na cukrzycę utracie na wadze może towarzyszyć poprawa parametrów metabolicznych, dlatego pacjenci przyjmujący leki przeciwcukrzycowe powinni przed rozpoczęciem stosowania produktu alli skonsultować się z lekarzem. Może wystąpić konieczność dostosowania dawki leku przeciwcukrzycowego.

Leki przeciw nadciśnieniu lub zmniejszające stężenie cholesterolu

Utracie na wadze może towarzyszyć poprawa ciśnienia krwi oraz poziomów cholesterolu. Pacjenci przyjmujący leki przeciw nadciśnieniu lub obniżające poziom cholesterolu powinni skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą, ponieważ przyjmowanie alli może wymagać dostosowania dawkowania tych leków.

Amiodaron

Pacjenci przyjmujący amiodaron przed rozpoczęciem stosowania produktu alli powinni skonsultować się z lekarzem (patrz punkt 4.5).

Krwawienie z odbytu

Zgłaszano pojedyncze przypadki krwawienia z odbytu podczas stosowania leku alli. Pacjenta należy poinformować, że w razie wystąpienia krwawień z odbytu powinien zasięgnąć porady lekarza.

Doustne środki antykoncepcyjne

Zaleca się stosowanie dodatkowej metody antykoncepcji, aby zapobiec osłabieniu działania doustnych środków antykoncepcyjnych w przypadku wystąpienia ciężkiej biegunki (patrz punkt 4.5).

Choroby nerek

Pacjenci z niewydolnością nerek powinni skonsultować się z lekarzem przed rozpoczęciem stosowania produktu alli, ponieważ zastosowanie orlistatu może wiązać się z nadmiernym wydalaniem szczawianów z moczem i nefropatią szczawianową, która może prowadzić do niewydolności nerek. Ryzyko tych objawów zwiększa się u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i (lub) ze zmniejszoną objętością krwi.

Lewotyroksyna

W przypadku równoczesnego stosowania orlistatu i lewotyroksyny może dojść do niedoczynności tarczycy i (lub) zmniejszonej kontroli stanu hipotyreozy (patrz punkt 4.5). Pacjenci stosujący lewotyroksynę powinni skonsultować się z lekarzem przed rozpoczęciem stosowania alli, ponieważ może być konieczne przyjmowanie orlistatu i lewotyroksyny o różnych porach dnia oraz może zajść potrzeba dostosowania dawki lewotyroksyny.

Leki przeciwpadaczkowe

Pacjenci przyjmujący leki przeciwpadaczkowe powinni skonsultować się z lekarzem przed rozpoczęciem stosowania produktu alli, ponieważ powinni być monitorowani ze względu na możliwe zmiany częstości i nasilenia występowania napadów drgawek. W razie takich zmian, należy rozważyć podawanie orlistatu i leków przeciwpadaczkowych o różnych porach dnia (patrz punkt 4.5).

Leki przeciwretrowirusowe stosowane w leczeniu zakażenia HIV

Pacjenci przyjmujący leki przeciwretrowirusowe powinni skonsultować się z lekarzem przed rozpoczęciem stosowania produktu alli jednocześnie z lekami przeciwretrowirusowymi. Orlistat może zmniejszać wchłanianie leków przeciwretrowirusowych stosowanych w leczeniu zakażenia HIV i może negatywnie wpływać na skuteczność tych leków (patrz punkt 4.5).

Laktoza

Tabletka do rozgryzania i żucia zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego preparatu.

Sacharoza

Tabletka do rozgryzania i żucia zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni przyjmować tego preparatu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Cyklosporyna

W badaniu dotyczącym interakcji lek-lek obserwowano zmniejszenie stężenia cyklosporyny w osoczu oraz zareportowano kilka przypadków obniżenia stężenia cyklosporyny w czasie jednoczesnego stosowania orlistatu. Może to potencjalnie prowadzić do zmniejszenia skuteczności immunosupresyjnej. Równoczesne stosowanie alli oraz cyklosporyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Doustne leki przeciwzakrzepowe

W czasie jednoczesnego podawania z orlistatem warfaryny lub innych doustnych leków przeciwzakrzepowych należy monitorować międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. international normalised ratio, INR). Równoległe przyjmowanie alli oraz warfaryny lub innych doustnych leków przeciwzakrzepowych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Doustne leki antykoncepcyjne

Brak interakcji pomiędzy doustnymi środkami antykoncepcyjnymi i orlistatem wykazano w specyficznych badaniach nad interakcjami lek-lek. Jednakże orlistat może pośrednio zmniejszać biodostępność doustnych środków antykoncepcyjnych i w pojedynczych przypadkach prowadzić do nieplanowanego zajścia w ciążę. Dodatkowa metoda antykoncepcji jest zalecana w przypadku wystąpienia ciężkiej biegunki (patrz punkt 4.4).

Lewotyroksyna

Podczas równoczesnego stosowania orlistatu i lewotyroksyny może dojść do niedoczynności tarczycy i/lub zmniejszonej kontroli stanu hipotyreozy (patrz punkt 4.4). Może być to spowodowane zmniejszoną absorpcją soli jodu i/lub lewotyroksyny.

Leki przeciwpadaczkowe

Istnieją doniesienia o wystąpieniu drgawek u pacjentów leczonych równocześnie orlistatem i lekami przeciwpadaczkowymi takimi jak: walproinian, lamotrygina. Nie można wykluczyć związku przyczynowego tych drgawek z interakcją między lekami. Orlistat może zmniejszać absorpcję leków przeciwpadaczkowych, prowadząc do wystąpienia drgawek.

Leki przeciwretrowirusowe

Na podstawie raportów z literatury i doświadczenia po wprowadzeniu orlistatu do obrotu stwierdzono, że orlistat może zmniejszać wchłanianie leków przeciwretrowirusowych stosowanych w leczeniu zakażeń HIV i może negatywnie wpływać na skuteczność tych leków (patrz punkt 4.4).

Witaminy rozpuszczalne w tłuszczach

Leczenie orlistatem może potencjalnie zaburzać wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E oraz K).

U ogromnej większości pacjentów przyjmujących przez cztery lata orlistat, w trakcie badań klinicznych stężenia witamin A, D, E i K oraz beta-karotenu pozostawały w granicach normy. Jednakże należy doradzić pacjentom, aby dla zapewnienia właściwego spożycia witamin przed snem zażywali uzupełniająco preparat wielowitaminowy (patrz punkt 4.4).

Akarboza

Z powodu braku badań dotyczących interakcji farmakokinetycznej nie zaleca się stosowania alli u pacjentów przyjmujących akarbozę.

Amiodaron

Po podaniu jednorazowej dawki amiodaronu w czasie terapii orlistatem kilku zdrowym ochotnikom zaobserwowano zmniejszenie stężenia amiodaronu w osoczu. Znaczenie kliniczne tego zjawiska na pacjentów leczonych amiodaronem pozostaje nieznane. Pacjenci przyjmujący amiodaron przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem alli powinni skonsultować się z lekarzem. Może zajść konieczność dostosowania dawki amiodaronu podczas leczenia produktem alli.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

W przypadku wystąpienia ciężkiej biegunki (patrz punkt 4.4 oraz 4.5) zaleca się stosowanie dodatkowej metody antykoncepcji, aby zapobiec osłabieniu działania doustnych środków antykoncepcyjnych.

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania orlistatu w czasie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płodu), przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). alli jest przeciwwskazany w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Ponieważ nie stwierdzono czy orlistat przenika do mleka karmiących kobiet, produkt alli jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Orlistat nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane powiązane z orlistatem są głównie pochodzenia żołądkowo-jelitowego i mają związek z farmakologicznym wpływem leku na zapobieganie wchłanianiu przyjętego z pożywieniem tłuszczu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane typu żołądkowo-jelitowego ustalone na podstawie trwających od 18 miesięcy do 2 lat badań klinicznych orlistatu 60 mg mają na ogół łagodny przebieg i przemijający charakter. Wystąpiły one przeważnie we wczesnej fazie leczenia (w ciągu 3 miesięcy) zaś u większości pacjentów odnotowano jedynie jednorazowe przypadki. Spożywanie żywności ubogiej w tłuszcze zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

†Jest prawdopodobne, że leczenie z zastosowaniem orlistatu może prowadzić do pierwotnego lub wtórnego niepokoju wskutek żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Podczas badań z zastosowaniem pojedynczej dawki 800 mg oraz dawek wielokrotnych do 400 mg, podawanych trzy razy na dobę przez 15 dni u osób z prawidłową masą ciała i u otyłych nie zaobserwowano istotnych objawów klinicznych. Ponadto podawano dawkę 240 mg trzy razy na dobę przez 6 miesięcy osobom otyłym. W większości przypadków przedawkowania orlistatu, zgłoszonych w okresie rejestracyjnym, nie występowały zdarzenia niepożądane lub występowały zdarzenia niepożądane podobne do zgłaszanych podczas stosowania zalecanej dawki orlistatu.

Jeżeli nastąpi istotne przedawkowanie orlistatu, zaleca się obserwację pacjenta przez 24 godziny. Na podstawie wyników badań u ludzi i u zwierząt, należy zakładać szybką odwracalność wszystkich układowych następstw wywołanych właściwościami hamowania lipazy przez orlistat.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw otyłości z wyłączeniem preparatów dietetycznych, leki przeciw otyłości działające obwodowo, kod ATC A08AB01.

Orlistat jest silnym, specyficznym i długo działającym inhibitorem lipaz wytwarzanych w przewodzie pokarmowym. Działa on w świetle żołądka i jelita cienkiego po utworzeniu wiązania z aktywnym miejscem serynowym lipazy żołądkowej i trzustkowej. Pozbawiony aktywności enzym nie hydrolizuje tłuszczu, przyjętego w pożywieniu w postaci triglicerydów, do wchłaniających się wolnych kwasów tłuszczowych oraz monoglicerydów.

Farmakodynamiczna równoważność tabletek do rozgryzania i żucia alli 27 mg oraz kapsułek twardej alli 60 mg została ustalona na podstawie modelu wydalania tłuszczu w stolcu.

Na podstawie badań klinicznych określono, że orlistat w dawce 60 mg przyjmowany trzy razy na dobę blokuje wchłanianie około 25% tłuszczu zawartego w pożywieniu.

Wpływ orlistatu na zwiększenie zawartości tłuszczu w stolcu występuje już po 24-48 godzinach od zastosowania leku. Po odstawieniu leku zawartość tłuszczu w stolcu wraca do wartości przed okresu leczenia po 48-72 godzinach.

Skuteczność orlistatu 60 mg przyjmowanego trzy razy na dobę z dietą o zmniejszonej kaloryczności i obniżonej zawartości tłuszczu potwierdzają dwa badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, na losowo dobranych równoległych grupach kontrolowane wobec placebo z udziałem dorosłych o BMI ≥ 28 kg/m². Pierwszorzędowy parametr, jakim była zmiana masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej (okres doboru losowego) oceniano na podstawie zmiany masy ciała w czasie (Tabela 1) oraz odsetka pacjentów, u których spadek masy ciała wyniósł $\geq 5\%$ lub $\geq 10\%$ (Tabela 2). Chociaż w obu badaniach utratę masy ciała oceniano w okresie 12 miesięcy, to większość z niej miała miejsce w ciągu pierwszych 6 miesięcy.

	Grupa leczonych	N	Relatywna uśredniona zmiana (%)	Średnia zmiana masy (kg)
--	------------------------	----------	--	---------------------------------

Badanie 1	Placebo	204	-3,24	-3,11
	Orlistat 60 mg	216	-5,55	-5,20 ^a
Badanie 2	Placebo	183	-1,17	-1,05
	Orlistat 60 mg	191	-3,66	-3,59 ^a
Dane zbiorcze	Placebo	387	-2,20	-2,09
	Orlistat 60 mg	407	-4,60	-4,40 ^a

^a p<0,001 wobec placebo

Tabela 2: Analiza pacjentów odpowiadających na leczenie po 6 miesiącach				
	Utrata ≥5% wyjściowej masy ciała (%)		Utrata ≥10% wyjściowej masy ciała (%)	
	Placebo	Orlistat 60 mg	Placebo	Orlistat 60 mg
Badanie 1	30,9	54,6 ^a	10,3	21,3 ^b
Badanie 2	21,3	37,7 ^a	2,2	10,5 ^b
Dane zbiorcze	26,4	46,7 ^a	6,5	16,2 ^a

Wobec placebo: ^a p<0,001; ^b p<0,01

Zmniejszenie masy ciała spowodowane przez orlistat 60 mg przyczyniło się dodatkowo po 6 miesiącach leczenia do polepszenia innych, poza utratą masy, istotnych parametrów zdrowotnych. Średnia względna zmiana poziomu całkowitego cholesterolu wyniosła -2,4% po stosowaniu orlistatu 60 mg (wartość bazowa 5,20 mmol/l) oraz +2,8% po stosowaniu placebo (5,26 mmol/l). Średnia względna zmiana poziomu cholesterolu LDL wyniosła -3,5% po stosowaniu orlistatu 60 mg (wartość bazowa 3,3 mmol/l) oraz +3,8% po stosowaniu placebo (wartość bazowa 3,41%). Średnia zmiana obwodu w pasie wyniosła -4,5 cm po stosowaniu orlistatu 60 mg (wartość bazowa 103,7 cm) oraz -3,6 cm po stosowaniu placebo (wartość bazowa 103,5 cm). Wszystkie porównania w stosunku do placebo były statystycznie znaczące.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Badania przeprowadzone u ochotników o prawidłowej masie ciała i otyłych wykazały, że stopień wchłaniania orlistatu był minimalny. Stężenia niezmiennego orlistatu w osoczu były po ośmiu godzinach po podaniu doustnym niewykrywalne (< 5 ng/ml).

Ogólnie, po zastosowaniu dawek leczniczych orlistatu, bardzo rzadko był on wykrywalny w osoczu, a osiągnięte stężenia były bardzo małe (< 10 ng/ml lub 0,02 μmol), bez dowodów kumulacji, co jest spójne z minimalnym wchłanianiem.

Dystrybucja

Nie można określić objętości dystrybucji leku, gdyż lek jest wchłaniany w minimalnym stopniu i jego farmakokinetyka układowa nie jest zdefiniowana. *In vitro* orlistat wiąże się z białkami osocza w ponad 99% (głównie z lipoproteinami i albuminami). Orlistat w minimalnym stopniu przenika do erytrocytów.

Biotransformacja

Na podstawie badań na zwierzętach, jest prawdopodobne, że orlistat jest głównie metabolizowany w obrębie ścian przewodu pokarmowego. W badaniach u osób otyłych otrzymujących orlistat wykazano minimalne wchłanianie układowe i stwierdzono dwa główne metabolity: M1 (zhydrolizowany 4-członowy pierścień laktonowy) i M3 (M1 z przyłączoną cząsteczką N-formyloleucyny), stanowiące około 42% całkowitego stężenia w osoczu.

M1 i M3 mają otwarty pierścień beta-laktonowy i wykazują minimalną aktywność hamującą lipazę (odpowiednio 1000 i 2500 razy mniejszą niż orlistat). W wyniku określonej małej aktywności hamującej obu metabolitów oraz małych stężeń w osoczu osiągniętych po dawkach leczniczych (odpowiednio, średnio 26 ng/ml i 108 ng/ml) można je uznać za farmakologicznie nieistotne.

Wydalenie

Badania u osób z prawidłową masą ciała i u otyłych wykazały, że główną drogą eliminacji jest wydalanie z kałem niewchłoniętego leku. Około 97% podanej dawki leku było wydalone z kałem, 83% jako niezmieniony orlistat.

Całkowita ilość orlistatu i jego metabolitów, wydalana przez nerki wynosi < 2% podanej dawki. Czas całkowitego wydalania orlistatu (z kałem i z moczem) wynosi 3 do 5 dni. Wydaje się, że sposób wydalania jest taki sam u ochotników z prawidłową masą ciała, jak i u otyłych. Orlistat i jego metabolity M1 i M3 są wydalone z żółcią.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Jest mało prawdopodobne aby stosowanie orlistatu do celów medycznych stwarzało ryzyko dla środowiska wodnego lub lądowego. Jednakże należy unikać jakiegokolwiek możliwego ryzyka (patrz punkt 6.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421)
Ksylitol (E967)
Laktoza bezwodna
Skrobi glikolan sodowy
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Powidon (E1201)
Dibehenian glicerolu (E471)
Monopalmitynian sacharozy (E473)
Stearylowy fumaran sodu
Stearynian makroglu (E431)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Nie należy używać tabletek przechowywanych w przenośnym pojemniku dłużej niż przez jeden miesiąc.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

W celu ochrony przed wilgocią przechowywać w szczelnie zamkniętym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) zaopatrzona w zamknięcie chroniące przed dostępem dzieci, zawierająca 42, 60, 84, 90 lub 120 tabletek. Butelka zawiera również dwa zaklejone opakowania ze środkiem osuszającym – żelem krzemionkowym.

Do każdego opakowania dodano przenośny pojemnik z żywicy polistyrenowej/poliuretanu (shuttle), w którym mieszczą się 3 tabletki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Glaxo Group Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/401/012-016

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 23 lipca 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 czerwiec 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>